

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.133.024

②① N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.12107

①⑤ BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

②② Date de dépôt 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.
Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

⑦① Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire :

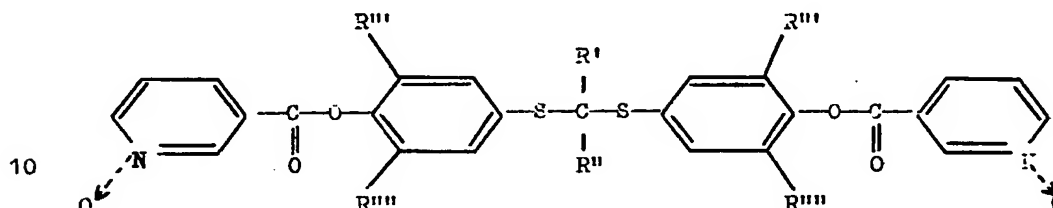
⑤④ Dérivés nicotiniques du probucol.

⑦② Invention de : Robert Aries.

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis (hydroxy-4 phénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale I ci-après :

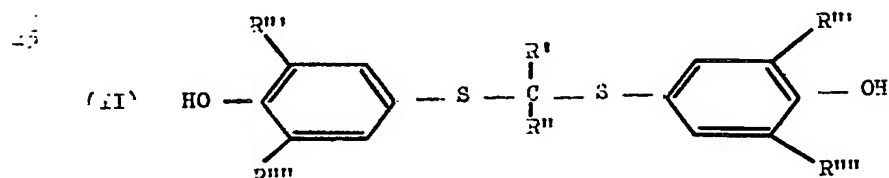


- Dans cette formule, la fonction N-oxyde est facultative;
 R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;
 R'' représente un reste méthyle ou éthyle;
 15 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;
 R'''' représente un reste alcoyle léger.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypcholestérolémiantes et hypolipémiantes.

L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés
 20 définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son N-oxyde sur un bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule générale II suivante :



30 dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont tels qu'ils ont été précisés précédemment;

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou support, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, un N,N-dialcoylamide ou leurs mélanges; on opère, de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiante comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On opère de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide nicotinique libéré dans la réaction la dite base pouvant être,

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en présence. On peut aussi utiliser un dérivé O- métallique préalablement isolé du bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane.

Exemple 1

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

266 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple I, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinyle par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyle de nicotinyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl 3,5 phénylthio)-2,2 hexane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl -3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107

3

2133024

Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
propane

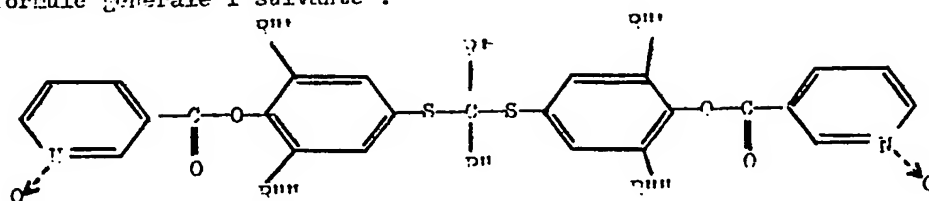
Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale 1 suivante :

5



10 dans laquelle la fonction N-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoyle léger;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyl-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertio-butyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2

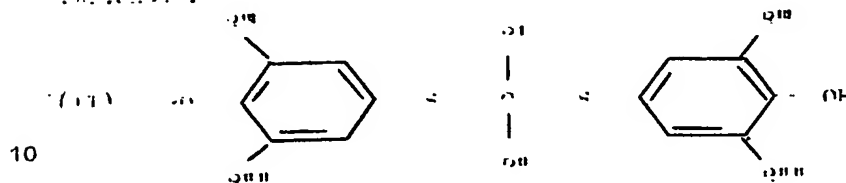
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-1,1

40 éthane

Bis(N-oxynicotinonyl)-4 isopropyl-1-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

- 5°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure ou d'un anhydride d'acide de l'acide nicotinique ou de son N-oxyde sur un
5 bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane défini par la formule générale II suivante :



dans laquelle Rⁱ, Rⁱⁱ, Rⁱⁱⁱ, Rⁱⁱⁱⁱ sont comme il est dit dans la première revendication.

- 6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence
15 dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire ou d'un hétérocycle azoté tertiaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un dérivé O-métallique du bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule II.